

Particularités de l'asthme de l'enfant

Au moins 1 enfant sur 10 souffrirait d'asthme, mais le diagnostic n'est pas toujours fait. Si la majorité des nourrissons ayant des épisodes de sifflement deviennent vite asymptomatiques, la plupart des enfants asthmatiques de plus de 6 ans conservent leur maladie 10 ans plus tard, avec le risque désormais reconnu d'un remaniement précoce de leurs voies aériennes.

Christophe Delacourt *

La prévalence de l'asthme est estimée autour de 10 % chez l'enfant. Dans trois quarts des cas, il apparaît avant l'âge de 5 ans. Sa fréquence réelle est en fait encore plus importante, la moitié environ des enfants avec symptômes d'asthme n'ayant pas de diagnostic d'asthme reconnu par un médecin.

Le diagnostic d'asthme chez l'enfant est le plus souvent facilement évoqué devant des épisodes intermittents de dyspnée, de sifflements (*wheezing*) et (ou) de toux, survenant plus volontiers la nuit ou le matin au réveil, a fortiori s'il existe un terrain atopique personnel et (ou) familial. La notion d'exacerbations récurrentes est capitale ; elles sont volontiers déclenchées par des allergènes, des infections virales, l'exercice ou l'inhalation de polluants. La disparition des symptômes, soit spontanément, soit à l'aide de bronchodilatateurs, est un bon argument diagnostique.

Le diagnostic d'asthme peut ainsi être considéré à partir de 5 questions :¹

- L'enfant a-t-il fait un ou plusieurs épisodes de sifflements ?
- L'enfant a-t-il une toux chronique nocturne ?

- L'effort déclenche-t-il de la toux ou des sifflements ?
- L'enfant a-t-il de la toux, des sifflements ou une oppression thoracique après exposition à des pneumallergènes ou des polluants ?
- Les infections oto-rhino-laryngées (ORL) de l'enfant se « transforment-elles » en bronchites ou traînent-elles plus de 10 jours ?

QUELS EXAMENS COMPLÉMENTAIRES CHEZ L'ENFANT ?

Les examens complémentaires indispensables à la prise en charge d'un enfant asthmatique sont l'exploration allergologique, l'exploration fonctionnelle respiratoire, et la radiographie du thorax. D'autres examens peuvent être utiles pour éliminer des diagnostics différentiels.

Exploration allergologique

L'exploration allergologique est une étape importante dans la prise en charge d'un enfant asthmatique puisqu'une sensibilisation est détectée chez environ 80 % des enfants asthmatiques d'âge scolaire. Il existe une relation

* Service de pédiatrie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil. Courriel : christophe.delacourt@chicreteil.fr

directe entre allergie et précocité de l'asthme, et entre allergie et sévérité de l'asthme chez l'enfant.

La première étape de l'exploration allergique est constituée par un interrogatoire soigneux et la réalisation de tests cutanés (préférés aux tests multi-allergéniques in vitro qui sont loin de fournir toutes les indications apportées par une exploration cutanée complète). L'identification par tests cutanés des allergènes responsables d'une sensibilisation permet en effet de cibler les mesures d'éviction et d'adapter au mieux les thérapeutiques en fonction de l'exposition. La sensibilité des tests multi-allergéniques chez le jeune enfant semble inférieure à celle des tests cutanés.

La présence de tests cutanés positifs témoigne d'une sensibilisation allergénique, mais n'affirme pas pour autant la responsabilité de l'allergène dans les symptômes. Des tests cutanés positifs ne sont donc pas, par eux-mêmes, une indication à une désensibilisation, et leur interprétation doit toujours être associée à un interrogatoire soigneux et être confrontée à l'histoire clinique : caractère saisonnier ou non des manifestations, circonstances de déclenchement, conditions d'habitat et d'environnement.

Explorations fonctionnelles respiratoires

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) doivent systématiquement faire partie du bilan initial d'un asthme, la présence d'un trouble ventilatoire obstructif basal témoignant d'un asthme persistant modéré ou sévère. Une fois le traitement entrepris, les EFR permettent de vérifier la normalisation des EFR si elles étaient initialement perturbées, ou l'absence de détérioration si elles étaient initialement normales. Une apparente stabilité clinique ne signifie pas forcément une normalité des fonctions respiratoires. Le rythme des EFR au cours du suivi doit être adapté à la sévérité de l'asthme mais doit être au moins annuel.² La persistance d'une obstruction intercritique des voies aériennes, malgré une stabilité clinique, doit faire renforcer le traitement de fond, et un contrôle de la normalisation des fonctions respiratoires doit être effectué 2 à 3 mois après les modifications thérapeutiques.

Le choix des tests fonctionnels à réaliser dépend bien sûr de l'équipement du laboratoire, mais aussi de l'âge de l'enfant. Chez l'enfant d'âge scolaire (supérieur ou égal à 6 ans), la coopération est en règle générale suffisante pour obtenir une mesure de la capacité vitale ainsi que des débits maximaux générés lors d'une expiration forcée (courbe débit-volume).

Parfois, l'enfant peut se montrer incapable de réaliser des manœuvres d'expiration forcée, et seule la mesure de la résistance des voies aériennes ou du système respiratoire permet alors d'apprécier de façon non invasive le degré d'obstruction bronchique. Différentes techniques sont utilisables :² pléthysmographie corporelle, interruption du débit aérien, oscillations forcées. Ces techniques sont le plus souvent réalisables à partir de 3 ans.

La recherche d'une hyperréactivité bronchique est utile lorsque l'asthme est suspecté et que les mesures fonctionnelles de base sont normales. Ce test mesure la dose d'un agent bronchoconstricteur nécessaire à l'induction d'une obstruction significative des voies aériennes. Métacholine et histamine sont les agents non spécifiques les plus utilisés chez l'enfant.

Radiographie du thorax et autres examens

De nombreuses autres affections peuvent simuler des manifestations d'asthme (tableau 1). Ces « faux asthmes » sont le plus souvent identifiés avant l'âge scolaire, mais il faut néanmoins rester vigilant à tout âge, et savoir repérer les signes devant lesquels un autre diagnostic que l'asthme doit être évoqué (tableau 2).

Diagnostic différentiel de l'asthme

OBSTACLES DYNAMIQUES
■ Laryngomalacie
■ Trachéomalacie
■ Bronchomalacie
OBSTACLES MÉCANIQUES INTRINSÈQUES
■ Sténose trachéale ou bronchique
■ Corps étranger
OBSTACLES MÉCANIQUES EXTRINSÈQUES
■ Anomalies des arcs aortiques
■ Malformation kystique
■ Adénopathies (tuberculose)
AUTRES AFFECTIONS
■ Mucoviscidose
■ Reflux gastro-œsophagien
■ Dysplasie broncho-pulmonaire
■ Cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droite
■ Dyskinésies ciliaires
■ Pathologies d'inhalation (fausses routes ; fistule œso-trachéale)
■ Séquelles de virose sévère
■ Déficits immunitaires

Tableau 1

Signes d'alerte devant faire éliminer les diagnostics différentiels de l'asthme

■ Persistance de signes intercritiques (dyspnée, encombrement)
■ Symptômes fréquents et sévères
■ Absence d'amélioration sous traitement anti-asthmatique
■ Retentissement staturo-pondéral
■ Troubles du transit
■ Stridor
■ Fausses routes fréquentes
■ Antécédents respiratoires néonataux
■ Anomalie(s) sur la radiographie du thorax

Tableau 2

Des clichés pulmonaires en inspiration et expiration forcées doivent systématiquement être réalisés lors du bilan initial d'un asthme. Toute anomalie radiologique constitue un signe d'alerte. Certains signes évidents (syndrome alvéolo-interstitiel, cardiomégalie) sont suffisamment démonstratifs pour faire adresser l'enfant d'emblée vers un centre spécialisé. Il faut toutefois être vigilant vis-à-vis d'anomalies radiologiques moins caricaturales, mais qui doivent tout autant nécessiter des explorations complémentaires, le plus souvent en milieu spécialisé : distension thoracique ; syndrome bronchique marqué, touchant les lobes supérieurs ; bouton aortique à droite, déviation de la trachée vers la gauche ; signes d'obstruction (atélectasie, emphysème), parfois révélés uniquement sur le cliché en expiration.

Lorsqu'un signe d'alerte est présent, clinique ou radiologique, et notamment lorsque la réponse aux traitements anti-asthmiques n'est pas nette, le bilan doit comprendre, outre le bilan d'asthme détaillé plus haut (exploration du terrain atopique, EFR), divers examens pulmonaires adaptés en fonction des affections suspectées.

L'endoscopie bronchique tient une place essentielle dans le bilan complémentaire des apparents « faux asthmes ». Elle permet notamment de dépister les différentes obstructions, mécaniques ou dynamiques, des voies aériennes.

Le test de la sueur doit rester facilement prescrit devant des symptômes broncho-pulmonaires traînant et mal contrôlés par un traitement anti-asthmique, car, bien que la généralisation récente (2003) du dépistage néonatal de la mucoviscidose rende peu probable le diagnostic de mucoviscidose chez les enfants ayant eu ce dépistage, elle ne l'exclut pas totalement (2 % de faux négatifs du dépistage).

Lorsqu'il existe des signes cliniques de reflux gastro-œsophagien, aucun examen complémentaire n'est nécessaire avant un traitement anti-reflux d'épreuve. Par contre, en l'absence de symptômes évocateurs, **une pH-métrie** peut se justifier lorsque la réponse aux traitements anti-asthmiques est médiocre.

L'examen ORL spécialisé est souvent utile lorsque les manifestations bronchiques s'accompagnent de symptômes ORL chroniques. Il permet également de préciser la dynamique laryngée (malacie) ou l'existence de signes d'inflammation laryngée, notamment de la margelle postérieure, pouvant évoquer un reflux.

D'autres explorations complémentaires peuvent être justifiées, comme par exemple une tomodynamométrie thoracique, après un avis spécialisé préalable.

PARTICULARITÉS DE L'ASTHME DU NOURRISSON

Le diagnostic d'asthme du nourrisson repose actuellement sur la définition établie par Tabachnick et Levison, qui considèrent comme un asthme tout épisode dys-

CE QUI EST NOUVEAU

➔ Même si une majorité des jeunes asthmatiques voient leurs symptômes disparaître avant l'âge adulte, il est désormais reconnu que les remaniements des voies aériennes se mettent précocement en place au cours de l'enfance, il n'existe pas d'argument formel prouvant qu'une intervention thérapeutique précoce permette de prévenir ces phénomènes.

pnéique avec sibilants qui se reproduit au moins 3 fois avant l'âge de 2 ans et cela quels que soient l'âge de début, l'existence ou non de stigmates d'atopie et la cause apparemment déclenchante.³ Cette définition, bien qu'arbitraire et donc imparfaite, a l'avantage d'éviter les sous-diagnoses, et donc les retards de prise en charge.

La possibilité de faux asthmes est beaucoup plus importante chez le nourrisson que chez le grand enfant. La recherche de signes d'alerte doit donc être particulièrement vigilante à cet âge.

Par ailleurs, les tests cutanés sont peu sensibles chez le nourrisson asthmatique. Leur prescription doit être réservée aux situations suivantes :

- diagnostic d'asthme incertain (encombrement persistant, réponse incomplète au traitement anti-asthmique) et recherche de signes d'atopie, parallèlement aux autres explorations complémentaires ;
- asthme du nourrisson, avec suspicion clinique de facteurs déclenchants allergiques ;
- asthme du nourrisson, avec environnement riche en allergènes.

Enfin, les techniques nécessaires aux explorations fonctionnelles respiratoires chez le nourrisson ne sont disponibles que dans peu de centres spécialisés. Leur prescription en routine n'est donc pas possible.

PRISE EN CHARGE EN DEHORS DES CRISES

Une fois le diagnostic établi, la sévérité de l'asthme doit être bien évaluée pour permettre une prise en charge optimale de l'enfant asthmatique et de sa famille. Le traitement a pour objectifs de permettre à l'enfant de mener une vie normale, à la fois sur les plans physique et scolaire, et d'obtenir la normalisation des fonctions respiratoires. La stratégie thérapeutique est largement développée dans un chapitre spécifique et nous nous limiterons aux spécificités de l'enfant.

Évaluer le degré de sévérité de l'asthme pour mieux adapter les traitements

Les classifications actuelles prennent en compte non seulement la fréquence des épisodes dyspnéiques, mais aussi leur chronologie (asthme nocturne ou non...), leur

Évaluation de la sévérité de l'asthme de l'enfant

FRÉQUENCE DES CRISES	
■ Fréquentes (au moins mensuelles) ou rares (moins d'une fois par trimestre) ou intermédiaires	
FRÉQUENCE DES SYMPTÔMES EN DEHORS DES CRISES	
■ Toux ou sifflements diurnes fréquents (pluriquotidiens) ou rares (moins d'une fois par semaine) ou intermédiaires	
■ Toux ou sifflements nocturnes fréquents (quotidiens) ou rares (moins de 3 fois par mois) ou intermédiaires	
RETENTISSEMENT SUR LES ACTIVITÉS	
■ Toux ou sifflements à l'exercice, sans gêne ressentie ?	
■ Toux ou sifflements gênant la pratique sportive ?	
■ Dispense de sport liée à l'asthme ?	
■ Absentéisme scolaire lié à l'asthme ?	

Tableau 3

retentissement sur les activités et les fonctions respiratoires. C'est donc au terme d'un interrogatoire assez précis (tableau 3) et de la réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires que l'asthme est classé en intermittent, persistant léger, persistant modéré, ou persistant sévère.¹

Cette évaluation permet de fixer les indications thérapeutiques.

Particularités du traitement médicamenteux

Dès que l'asthme est au moins léger, un traitement médicamenteux de fond est nécessaire. Les corticoïdes

inhalés sont le traitement de première intention. Bien qu'aucune répercussion à long terme sur la croissance ou la minéralisation osseuse n'ait été démontrée chez l'enfant, la règle est de rechercher systématiquement la dose minimale efficace. Les doses considérées comme faibles chez l'enfant sont rapportées dans le tableau 4.

Les bronchodilatateurs inhalés à longue durée d'action ne doivent jamais être prescrits sans traitement anti-inflammatoire associé. Ils sont indiqués lorsque la corticothérapie inhalée à faible dose n'a pas permis d'obtenir un bon équilibre de l'asthme, ou d'emblée lorsque l'asthme est sévère. Ils sont également très utiles lorsque les gênes à l'effort sont fréquentes. Les antileucotriènes ont des indications superposables à celles des bronchodilatateurs de longue durée d'action.

Les différentes étapes de l'escalade thérapeutique sont représentées par la figure 1. Lorsqu'un bon contrôle de l'asthme est obtenu, une diminution progressive des traitements est possible. Les intervalles de temps à respecter avant d'envisager une diminution thérapeutique ne sont pas clairement déterminés. Une période de parfaite stabilité d'au moins 3 à 6 mois paraît raisonnable avant d'envisager une décroissance thérapeutique. Ce délai peut être plus court lorsque le traitement est source potentielle d'effets secondaires (corticoïdes inhalés à très fortes doses [supérieure à 1 000 µg/j]).

Apprendre à l'enfant et à sa famille les techniques d'inhalation

La technique choisie doit être celle qui est la plus adaptée à l'âge de l'enfant et à ses capacités.

Corticoïdes inhalés et doses considérées comme faibles chez l'enfant

DCI	SYSTÈMES	NOM COMMERCIAL	DOSE USUELLE
■ Béclométasone	■ Spray	■ Bécotide	≤ 500 µg/j sauf solutions: 100 µg x 2/j
		■ Beclojet	
		■ Beclone	
		■ Béclométasone Merck	
		■ Écobec	
		■ Spir	
		■ Nexxair (solution)	
		■ QVAR (solution)	
		■ Miflasone	
		■ Asmabec	
■ Budésonide	■ Autohaler ■ Inhaler ■ Clickhaler ■ Easyhaler	■ Bemedrex	≤ 400 µg/j
		■ Pulmicort	
		■ Miflonil	
		■ Novopulmon	
■ Fluticasone	■ Spray; Diskus	■ Flixotide	≤ 250 µg/j

Tableau 4 DCI : dénomination commune internationale.

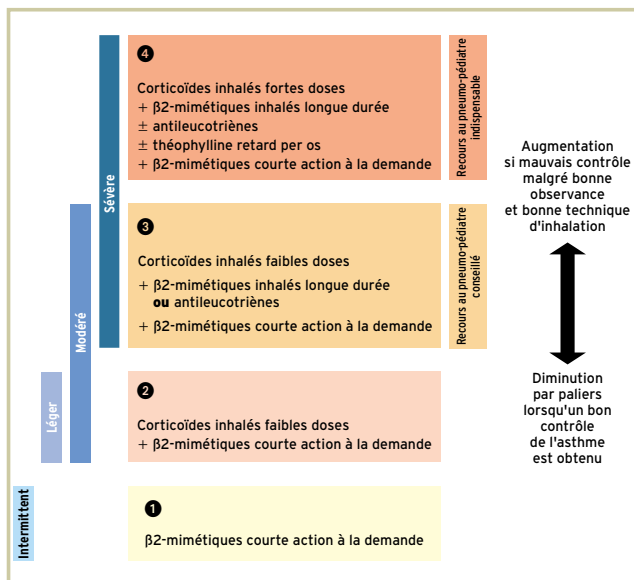


Figure 1 Escalade médicamenteuse dans l'asthme de l'enfant. Le traitement doit débuter à l'étape correspondant à la sévérité de l'asthme (colonnes de gauche).

Plusieurs systèmes d'inhalation à la fois pour les bronchodilatateurs et les anti-inflammatoires sont disponibles. Le système choisi doit être adapté aux capacités techniques d'exécution de l'enfant (fig. 2). À partir de 6 ans, l'enfant est théoriquement capable d'utiliser la plupart des systèmes d'inhalation. Seul l'aérosol-doseur simple ne peut être proposé avant 8 ans, du fait de la nécessité d'une parfaite coordination entre le déclenchement de la dose et

l'inspiration profonde. Cette coordination reste d'ailleurs souvent mauvaise bien après 8 ans.

En termes d'efficacité clinique, aucune différence n'a pu être démontrée entre ces systèmes, sous réserve de leur bonne utilisation. L'essentiel pour le praticien est donc de toujours s'assurer du bon maniement du système choisi, non seulement lors de la prescription initiale, mais également à chaque visite de surveillance.

DEVENIR DE L'ASTHME DE L'ENFANT

Devant une symptomatologie asthmatique chez l'enfant, la question de son éventuelle persistance tout au long de la vie est presque constamment posée par les parents. Cette question est encore plus aiguë devant la répétition d'épisodes de sibilances chez le nourrisson. La réponse est loin d'être claire. Si l'on s'intéresse au devenir des manifestations précoces, il est désormais reconnu que la majorité des nourrissons ayant des épisodes de sifflements vont rapidement devenir asymptomatiques, souvent avant l'âge scolaire. Les différentes études épidémiologiques s'accordent sur une « fourchette » de 20 à 40 % des nourrissons siffleurs gardant des manifestations de sifflements à 10 ans. Toutefois, bien que l'atopie (familiale ou personnelle) et la sévérité de l'asthme augmentent significativement le risque de persistance de l'asthme, la prédiction de la persistance de l'asthme, à l'échelon individuel, n'est jamais totalement fiable.

Au contraire, lorsque l'asthme est présent chez l'enfant d'âge scolaire, le risque de persistance à l'âge adulte est beaucoup plus élevé. Selon les études, 60 à 80 % des enfants asthmatiques de plus de 6 ans ont toujours de

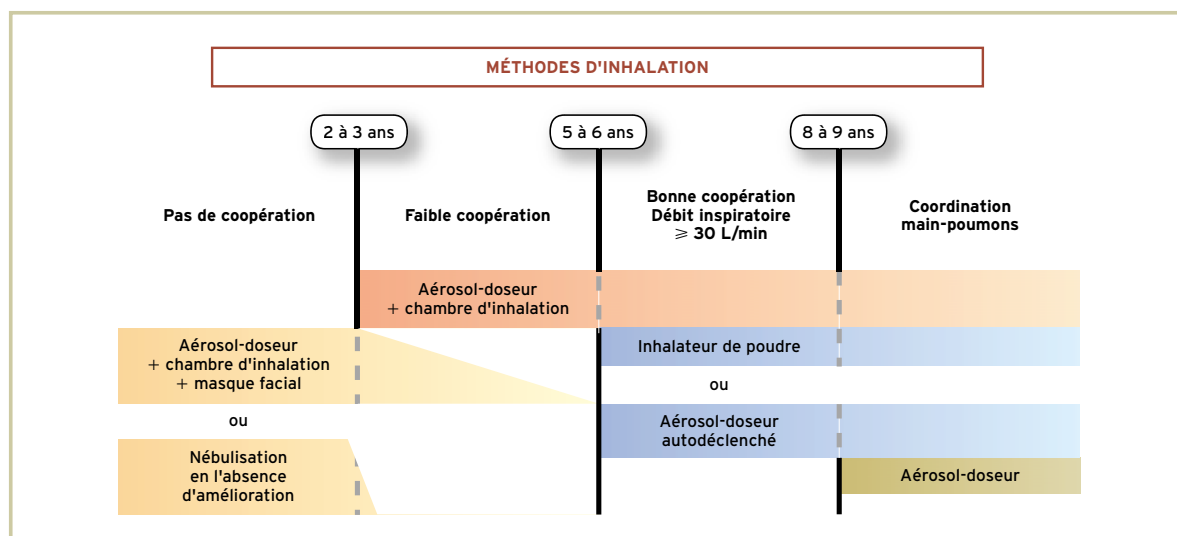


Figure 2 Choix des méthodes d'inhalation selon l'âge de l'enfant.

POUR LA PRATIQUE

- L'asthme, première maladie chronique de l'enfant, reste méconnu et mal pris en charge.
- L'étape diagnostique comprend toujours un interrogatoire et un examen clinique soigneux, ainsi qu'une radiographie du thorax. Les explorations fonctionnelles respiratoires sont systématiques dès que l'enfant peut les réaliser (environ 3 ans), ainsi que le bilan allergologique (sauf chez le nourrisson chez qui ses indications sont plus ciblées).
- Des manifestations « asthmatiformes » peuvent révéler d'autres pathologies que l'asthme. La vigilance doit être particulièrement renforcée chez le nourrisson.
- Les indications thérapeutiques découlent du degré de sévérité de l'asthme. Le traitement de fond repose sur une corticothérapie inhalée dont la dose minimale efficace doit toujours être recherchée. Les techniques d'inhalation doivent être adaptées à l'âge de l'enfant et la qualité de leur exécution doit être vérifiée à chaque consultation.

L'asthme au moins 10 ans plus tard.^{4,6} Au même titre que l'atopie et la sévérité de l'asthme, le sexe féminin et le tabagisme actif sont des facteurs importants de la persistance de l'asthme à l'âge adulte.

L'histoire naturelle de l'asthme de l'enfant est également caractérisée par le risque désormais clairement démontré d'un remaniement précoce des voies aériennes, de la même ampleur que les modifications observées chez l'adulte asthmatique.⁷ Ce phénomène de remodelage ne se limite pas à l'asthme sévère puisqu'une étude de biopsie bronchique le met également en évidence dans l'asthme modéré, dès 5 ans.⁸ Ce remodelage bronchique précoce s'associe à des altérations fonctionnelles fixées, précocement mesurables. Une étude longitudinale a ainsi montré que des jeunes adultes avec des valeurs basses du rapport volume expiratoire maximal en 1 seconde post- β_2 -mimétiques/capacité vitale (VEMS post- β_2 /CV) avaient eu des valeurs basses tout au long de l'enfance.⁹ Par ailleurs, ces jeunes adultes aux fonctions respiratoires diminuées sont également caractérisés par un déclin plus marqué de leur fonction respiratoire entre 9 ans et 26 ans. Une autre étude de suivi longitudinal montrait également que les jeunes adultes asthmatiques avaient un rapport VEMS/CVF (CV forcée) d'autant plus bas et une réversibilité d'autant plus limitée que le début de l'asthme était précoce.⁴ Enfin, d'autres études démontrent clairement l'installation (et pas seulement la persistance) d'un syndrome obstructif associé à la persistance de l'asthme, en faveur de processus de remodelage très précoces, dès les 3 premières années de vie.^{10,11}

L'influence potentielle des traitements anti-inflammatoires sur l'évolution naturelle de l'asthme est mal connue. La question principale est de savoir si ces traitements sont susceptibles d'induire une disparition « définitive » des symptômes, sans récurrence, plus fréquemment que si l'évolution est laissée à son cours naturel.

Il existe plusieurs arguments permettant de penser qu'un traitement précoce pourrait prévenir, ou limiter, les phénomènes de remaniement des voies aériennes. Il a ainsi été démontré qu'une corticothérapie inhalée au long cours permettait de normaliser des fonctions respiratoires initialement basses,¹² et que sa précocité garantissait une meilleure croissance du VEMS.¹³ De même, l'étude START, qui inclut des enfants et des adultes, montre que le déclin du VEMS post- β_2 -mimétiques au cours des 3 années de suivi est moindre sous budésonide instauré dans les 2 ans qui suivent le début de l'asthme que sous placebo.¹⁴ Toutefois, le budésonide n'empêche pas un certain degré de diminution du VEMS post- β_2 -mimétiques avec le temps, même chez l'enfant de 5 à 10 ans. Ce dernier point peut suggérer que la corticothérapie inhalée peut simplement limiter, plutôt que réellement prévenir, les phénomènes de remodelage. ■

L'auteur n'a pas déclaré de conflits d'intérêts.

SUMMARY Particularities of childhood asthma

Asthma is the most frequent respiratory chronic disease in children. Underdiagnosis is frequent, resulting in undertreatment. Elimination of alternative causes of wheezing is a key step of asthma diagnosis, especially in infants. Chest X-ray must be systematically performed. Therapy is guided by the evaluation of asthma severity and is based on inhaled corticosteroids. As far as possible, low doses of inhaled corticosteroids must be delivered to children. Inhalation techniques must be adapted to the age of children. Most of asthmatic infants will stop wheezing before school age. On the contrary, most of school-age asthmatic children will be still symptomatic at adulthood.

Rev Prat 2005; 55: 1313-9

RÉSUMÉ Particularités de l'asthme de l'enfant

L'asthme est la première maladie chronique de l'enfant. Il reste encore fréquemment non reconnu et mal pris en charge. L'étape diagnostique doit être soignée et éliminer les éventuels diagnostics différentiels pouvant simuler un asthme. La radiographie de thorax est systématique. La vigilance doit être particulièrement renforcée chez le nourrisson. Les indications thérapeutiques découlent du degré de sévérité de l'asthme. Le traitement de fond repose sur une corticothérapie inhalée dont la dose minimale efficace doit toujours être recherchée. Les techniques d'inhalation doivent être adaptées à l'âge de l'enfant et la qualité de leur exécution doit être vérifiée à chaque consultation. La majorité des nourrissons ayant des épisodes de sifflements vont rapidement devenir asymptomatiques, souvent avant l'âge scolaire. Par contre, lorsque l'asthme est présent à l'âge scolaire, le risque de persistance à l'âge adulte est beaucoup plus élevé.

RÉFÉRENCES

1. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma. NIH Publication 2004: 02-3659 (updated 2004). www.ginasthma.org
2. Groupe de recherche sur les avancées en pneumo-pédiatrie (GRAPP). Place des EFR dans l'évaluation et la surveillance de l'asthme chez l'enfant de plus de 3 ans. Rev Mal Respir 2003; 20: 638-43.
3. Tabachnik E, Levison H. Infantile bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1981;67:339-47.
4. Strachan DP, Griffiths JM, Johnston DA, Anderson HR. Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0-35. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1629-35.
5. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:176-80.
6. Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, Olinsky A, Phelan PD, Robertson CF. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2177-81.
7. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:78-82.
8. Cokugras H, Akcakaya N, Seckin, Camcioglu Y, Sarimurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. Thorax 2001;56:25-9.
9. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1480-8.
10. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1382-6.
11. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995;332:133-8.
12. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1064-9.
13. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. Respir Med 1994;88:373-81.
14. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet 2003;361:1071-6.

Bon d'abonnement

Abonnement d'un an par revue, tarifs exclusivement réservés à la France.

Veuillez cocher la formule choisie :

La Revue du Praticien	119 €	☐
La Revue du Praticien-Médecine Générale	102 €	☐
Panorama du Médecin	47 €	☐

La Revue du Praticien + RDP Médecine Générale	147 €	☐
La Revue du Praticien + Panorama	132 €	☐
RDP Médecine Générale + Panorama	102 €	☐

La Revue du Praticien + Médecine Générale + Panorama	159 €	☐
--	-------	--------------------------

Tarifs étranger, surtaxe aérienne, nous consulter.

Nom	Prénom
Adresse	
Code postal	Ville
Tél.	Spécialité

Groupe JB Baillière Santé

Règlement : par chèque à l'ordre de J.B. BAILLIÈRE à retourner accompagné de ce document aux ÉDITIONS J.B. BAILLIÈRE, 2, cité Paradis, 75010 Paris
Renseignements abonnements : Tél. 01 49 60 06 61
E-mail abonnements : abo@jbbsante.fr